

토끼 대동맥환에서 Halothane과 Sevoflurane이 내피의존에 의한 혈관 장력에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실

민경태 · 김원옥 · 남순호 · 김종래 · 심연희

-Abstract-

Endothelium Dependent Effects of Halothane and Sevoflurane on Isolated Rabbit Aortic Vascular Rings

Kyeong Tae Min, M.D., Won Oak Kim, M.D., Soon Ho Nam, M.D.
Jong Rae Kim, M.D. and Yon Hee Shim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

This study was aimed to elucidate the endothelium-dependent vascular effects of halothane and sevoflurane on rabbit aortic rings at two conventional concentrations (high induction and low maintenance concentration in human). Isometric tension was recorded in isolated aortic rings. Preparations of rabbit thoracic aorta were suspended in Krebs' buffer and aerated with 95% O₂ and 5% CO₂. One set of the rings had intact endothelium and the other set of the rings had endothelium mechanically denuded. In the first experiments, the rings were precontracted with norepinephrine (NE) of 10⁻⁷M. After tension was stabilized in 10~15 minutes following NE, halothane (1, 2%) or sevoflurane (2, 4%) was bubbled with O₂/CO₂ gas mixture at increasing concentrations. In the second experiment, O₂/CO₂ gas mixture only (control rings), halothane 2% or sevoflurane 4% with O₂/CO₂ gas mixture was bubbled for 10 minutes prior to and during contraction with NE of 10⁻⁷M. After tension was stabilized following NE, acetylcholine (10⁻⁸-10⁻⁶ M) was added cumulatively. In the third experiment, the procedure was as same as the second experiment except for that acetylcholine (10⁻⁸-10⁻⁶ M) was substituted for nitroglycerin (10⁻⁹-10⁻⁶ M). The present study demonstrated that both of halothane and sevoflurane at high concentration caused a vasoconstriction to 110.7±4.2% and 122.4±8.4% in vascular rings with intact endothelium, and 106.1±1.9% and 118.3±3.5% in vascular rings with denuded endothelium, respectively, compared to each control value of 100%. Furthermore, halothane and sevoflurane attenuated the acetylcholine induced relaxing response in NE-precontracted vascular rings with intact endothelium, but did not affect any change of tension in vascular rings with denuded endothelium. Halothane and sevoflurane did not attenuate the nitroglycerin induced relaxing response in NE-precontracted vascular rings with both intact and denuded endothelium.

In conclusion, halothane and sevoflurane at high concentration has vasoconstrictory effects on vascular smooth muscles in rabbit aortic rings regardless of presence of endothelium and also attenuated the endothelium-dependent relaxation. (Korean J Anesthesiol 1995; 29: 8~17)

Key Words: Aortic rings, Norepinephrine, Halothane, Sevoflurane, Endothelium-dependent relaxation

논문접수일: 1995년 5월 8일

심사완료일: 1995년 7월 8일

*이 논문은 연세대학교 의과대학 1994년도 일반과제연구비에 의하여 이루어졌음.

서 론

Halothane은 중추신경계나 신경절 뿐 아니라 직, 간접적으로 혈관 평활근에 여러가지 영향을 미치고 neuroeffector 접합부에서 교감신경의 전달에도 작용하고 있다. 또한 halothane의 다양한 혈관 반응은 마취제 농도와 마취제에 노출된 시간에 따라 다르게 나타난다고 하였다¹⁾. 한편 근래에 개발된 sevoflurane은 halothane이나 isoflurane에 비해 심박출량의 변화와 혈압의 감소가 적은 것으로 알려졌으나^{2,3)}, sevoflurane에 의한 심박출량의 변화는 수축력의 저하⁴⁾ 또는 말초 저항의 감소에 기인하여 sevoflurane 농도의 변화에 따라 여러 조직으로의 혈류량이 변하게 된다고 한다⁵⁾. 흡입마취제가 혈역학적인 영향을 미치는 요인으로 심장에 대한 영향도 중요하지만 혈관 평활근에 작용하는 기전도 매우 중요하다고 할 수 있다. 더구나 내피세포에서 혈관 이완 물질 및 수축 물질들이 합성, 유리된다는 사실들에 최근 실험적인 흥미가 집중되고 있다. 특히 혈관 내피세포는 endothelium derived relaxing factor(EDRF)를 유리하여 혈관 이완에 관여⁶⁾하고 EDRF는 nitric oxide와 동일한 것으로 생각되고 있으며⁷⁾, 생체내에서의 EDRF의 양은 혈관내의 유량과 내압에 따라 변하고⁸⁾ 3'-5'-cyclic guanosine monophosphate를 활성화시켜서 혈관 평활근을 이완시키는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

김 등¹⁰⁾은 이미 토끼의 혈관 절편에서의 sevoflurane의 작용 기전에 관하여 보고한 바 있으며, 본 연구에서는 저농도와 고농도에서의 halothane과 sevoflurane이 토끼의 대동맥환에서 내피세포 존재 유무에 따른 장력 변화에 미치는 영향을 비교하여 혈관 장력에 미치는 작용 기전을 알아보려고 하였다.

연구 및 방법

암수 구별없이 백색토끼(2~2.5 kg)의 후두부를 강하게 가격하고 한쪽 경동맥을 절단하여 실험시킨 후 하행 흉부 대동맥을 얻어서 4℃ 내외의 찬 Krebs 용액(구성성분, mM; NaCl 121, KCl 2.4, CaCl₂ 2.5, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 22, KH₂PO₄ 1.2, glucose 11.2, EDTA 0.03)내에 놓아 두었다¹¹⁾. 대동맥을 조심스럽

게 지방조직과 결체조직을 분리한 후, 2~3 mm 넓이의 환으로 자르고, 일부 환들은 15호 크기의 작은 수술칼로 혈관 내벽을 3~4회 부드럽게 회전시켜 혈관 내피세포를 제거하였다. 95% 산소와 5% 이산화탄소가 분당 2L의 유량으로 지속적으로 통기되어 pH가 7.4로 유지되는 20 ml의 37℃, Krebs 용액이 담긴 조직 수조(tissue bath)에 대동맥환을 넣어 한쪽 끝은 조직 수조의 바닥에 있는 고리에 고정하고 다른 쪽끝은 L자 모양의 stainless 철사에 걸어 force transducer(Grass FT03, Mass)에 연결하고, polygraph(Grass 79E, Mass)를 통해 장력이 기록되도록 하였다. 2g의 안정장력으로 90분간 안정화시키고, 이 기간동안 매 15분마다 Krebs용액을 교환하였다. 혈관 내피세포의 존재 유무는 Furchgott와 Zawadzki¹²⁾의 방법에 의하여 확인하였으며, 예비 실험으로 norepinephrine(10^{-9} - 10^{-6} M)에 대한 농도-수축 반응을 통해 submaximal 용량으로 10^{-7} M을 구하고 다음과 같은 실험을 하였다.

1) Norepinephrine(NE)에 의해 가해진 장력에 대한 halothane과 sevoflurane의 영향

NE(10^{-7} M)으로 수축시키고 10~15분후 장력이 안정화되면, 이때의 장력을 대조치로 정하고 95% 산소와 5% 이산화탄소 혼합가스와 함께 halothane(1, 2 vol%) 또는 sevoflurane(2, 4 vol%)을 조직 수조 내로 10~15분간 통기하였다. 저농도의 흡입마취제 투여 후 15분간 혼합가스만을 투여하였고 이어 고농도의 흡입마취제를 투여하였다. 내피세포 존재 유무, 각 마취제의 농도에 따른 장력 변화 그리고 두 마취제간의 장력 변화를 비교하였다. 장력의 변화는 NE에 의해 안정화된 대조치 장력을 100%로 하여, 각 장력의 변화를 %로 표시하였다.

2) Halothane 또는 sevoflurane이 acetyl-cholin (Ach)에 의한 혈관 장력 변화에 미치는 영향

대조군으로 내피세포가 존재하는 대동맥환과 내피세포가 제거된 대동맥환 모두 혼합가스만 통기되는 상태에서 NE(10^{-7} M)으로 수축시킨 후 Ach(10^{-8} - 10^{-6} M)을 누적적으로 투여하여 농도-장력의 반응을 관찰하였다. 실험군으로는 halothane(2 vol%) 또는 sevoflurane(4 vol%)을 혼합가스와 함께 10분간 미

리 통기시킨 후 계속 마취제가 투여되는 상태에서 NE(10^{-7} M)으로 수축시키고 10~15 분후 장력이 안정화되면 Ach(10^{-8} - 10^{-6} M)을 누적적으로 투여하여 장력의 변화를 관찰하였다. 대조군과 실험군 모두 NE에 의해 안정화된 장력을 100%으로 하여 Ach에 의한 장력의 변화를 %로 표시하였다.

3) Halothane 또는 sevoflurane이 nitroglycerin (NTG)에 의한 혈관 장력 변화에 미치는 영향

상기²⁾와 동일한 방법으로 실험을 하며, Ach 대신 NTG(10^{-9} - 10^{-6} M)을 누적적으로 투여하였다.

모든 결과는 평균 \pm 표준오차로 기술하였으며 내피세포 존재 유무에 따른 장력 변화와 실험 1에서의 두 흡입마취제간의 장력 변화 및 실험 2, 3에서의 대조군과 실험군간의 장력 변화는 Student independent t-test를 하였고, 마취제 농도와 Ach이나 NTG의 농도에 따른 장력의 변화는 oneway ANOVA test를 이용하고 통계적 의의가 있으면 Duncan 다중 비교를 하였다. 모든 통계결과는 $p < 0.05$ 를 의미하는 것으로 하였다.

사용한 약제로는 norepinephrine과 acetylcholine은 Sigma사 제품(Sigma Co., St Louis, MO)이고 nitroglycerin은 명문제약회사(서울, 한국) 제품이었다. Halothane과 sevoflurane은 일성신약주식회사(서울, 한국) 제품을 각각 사용하였으며 halothane 기화기(Ohio medical product, Madison, WI)와 sevoflurane TCV-7 (Aika Medical Co., Tokyo, Japan)을 이용하여 통기하였다.

결 과

1) NE 10^{-7} M에 의해 유발된 수축에 대한 halothane과 sevoflurane의 영향

내피세포 존재 유무에 따른 NE(10^{-7} M)에 의한 수축 양상은 다소 다르게 나타났는데, 내피세포가 있는 대동맥관은 초기에 최대의 장력을 보인 후 약간 이완되면서 10-15분후 안정된 장력을 보였으며, 내피세포가 제거된 대동맥관은 초기에 최대 수축된 장력으로 유지되면서 5분후 안정화된 상태가 계속 유지되었다. 약 한시간 후에 약간의 장력이 이완되었으나 증가된 경우도 있었다.

내피세포가 존재하는 대동맥관은 halothane 1 및 2 vol% 통기후에는 NE으로 수축시킨 후 안정화된 대조치 장력의 $106.7 \pm 2.7\%$ 및 $109.0 \pm 2.0\%$ 로 수축되었으며, sevoflurane 2 및 4 vol% 통기후에는 대조치의 $110.7 \pm 4.2\%$ 및 $122.4 \pm 8.4\%$ 로 수축되었다. 또한 내피세포가 제거된 혈관에서도 halothane 1 및 2 vol%는 대조치의 $104.8 \pm 2.0\%$ 및 $112.8 \pm 3.8\%$ 로 수축되었으며, sevoflurane 2 및 4 vol%는 대조치의 $106.1 \pm 1.9\%$ 및 $118.3 \pm 3.5\%$ 로 수축되었다. 두 마취제 모두 내피세포 존재유무에 관계없이 농도에 비례하여 수축하였다. 저농도에서는 두 마취제 모두 내피가 존재하는 혈관에서 수축이 더 되었으나 고농도에서는 halothane은 내피가 제거된 혈관에서, sevoflurane은 내피가 존재하는 혈관에서 더 수축되었으나 두 마취제간의 장력 변화는 차이는 관찰할 수 없었다(Table 1 와 Fig. 1, 4).

Table 1. Effects of Halothane and Sevoflurane on Tension of Rabbit Aortic Rings

	Halothane		Sevoflurane	
	1 %	2 %	2 %	4 %
Endo+	$106.7 \pm 2.7(9)^*$	$109.0 \pm 2.7(9)^*$	$110.7 \pm 4.2(11)$	$122.4 \pm 8.4(11)^*$
Endo-	$104.8 \pm 2.0(14)$	$112.8 \pm 3.8(14)^{\#}$	$106.1 \pm 1.9(11)$	$118.3 \pm 3.5(11)^{\#}$

All the values are percentile changes of norepinephrine 10^{-7} M induced tension and represent Mean \pm SEM. () represents number of measurements. Endo+ and - represent intact and denuded endothelium, respectively. * and # represent comparison versus control value(100%), and 1% halothane or 2% sevoflurane, respectively, $P < 0.05$.

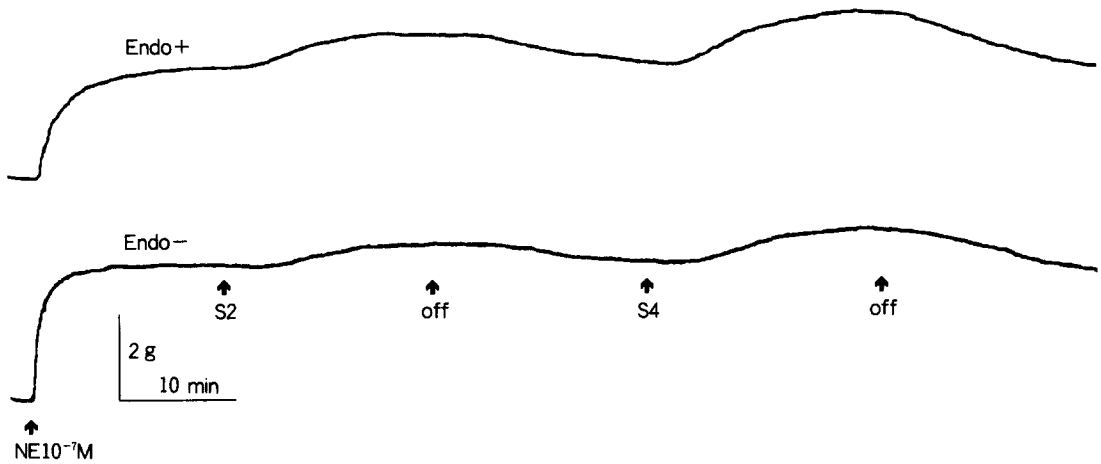


Fig. 1. Tracings show the effect of sevoflurane (2% and 4%) on 10^{-7} M norepinephrine(NE) induced tension in isolated rabbit aortic rings(upper-intact endothelium, lower-denuded endothelium).

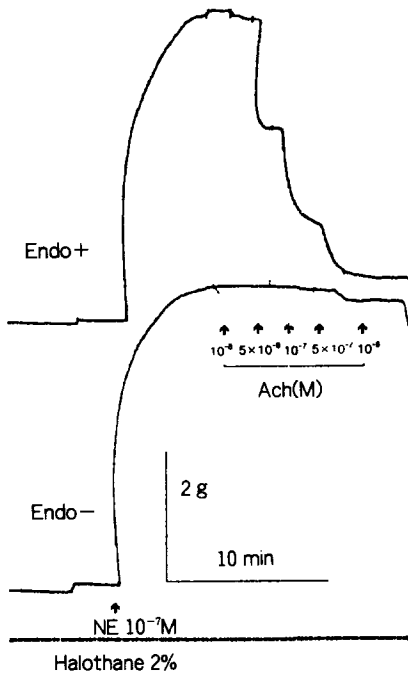


Fig. 2. Isometric tension recording of the effect of halothane 2% on acetylcholine induced relaxation in 10^{-7} M NE-contracted rabbit aortic rings (upper-intact endothelium, lower-denuded endothelium). After a tension by NE was stabilized the vessels were relaxed with increasing concentrations of Ach(10^{-8} - 10^{-6} M). Prior to and during contraction and relaxation process, vessels were exposed to halothane 2%.

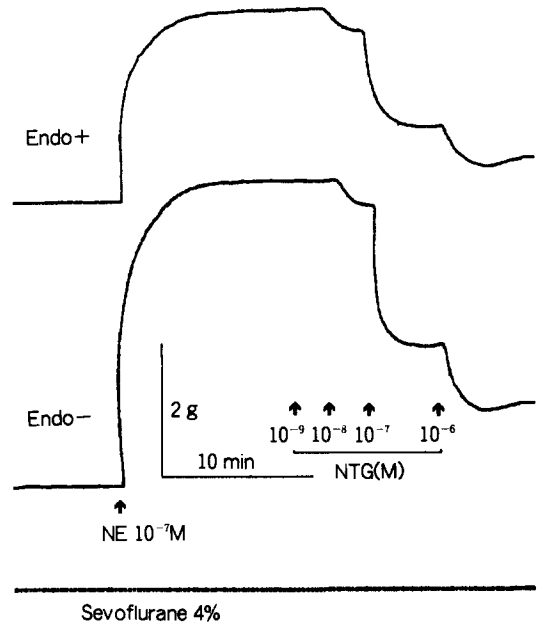


Fig. 3. Isometric tension recording of the effect of sevoflurane 4% on nitroglycerin induced relaxation in 10^{-7} M NE-contracted rabbit aortic rings (upper-intact endothelium, lower-denuded endothelium). After a tension by NE was stabilized the vessels were relaxed with increasing concentrations of NTG(10^{-9} - 10^{-6} M). Prior to and during contraction and relaxation process, vessels were exposed to sevoflurane 4%.

Table 2. Effects of Halothane and Sevoflurane on Acetylcholine Induced Tension Changes in Rabbit Aortic Rings

	Acetylcholine(M)				
	10^{-8}	5×10^{-8}	10^{-7}	5×10^{-7}	10^{-6}
Control					
Endo + (5)	99.2 ± 0.7	75.4 ± 3.5*	52.4 ± 5.5*	22.0 ± 3.9*	18.5 ± 3.2*
Endo - (5)	101.0 ± 1.3	101.0 ± 1.9	101.0 ± 2.6	103.5 ± 3.4	105.8 ± 3.9
2% Halothane					
Endo + (9)	98.7 ± 1.2	86.8 ± 4.8	69.4 ± 9.1*	47.5 ± 8.3*¶	38.9 ± 7.1*¶
Endo - (6)	100.2 ± 0.5	99.6 ± 1.3	98.1 ± 2.4	97.1 ± 2.3	97.5 ± 2.3
4% Sevoflurane					
Endo + (8)	98.0 ± 1.4	83.1 ± 7.0	72.5 ± 9.0*	46.2 ± 7.6*¶	38.9 ± 6.6*¶
Endo - (9)	101.0 ± 0.8	100.5 ± 1.5	101.3 ± 2.9	100.2 ± 5.4	101.9 ± 5.8

All the values are percentile changes of norepinephrine 10^{-7} M induced tension and represent Mean ± SEM.

() represents number of measurements. Endo+ and - represent intact and denuded endothelium, respectively.

*: vs control value(100%) of 10^{-7} M NE induced tension by repeated measured oneway ANOVA, $P < 0.05$,

¶: vs Endo+ in control at corresponding concentration of acetylcholine by Student t-test, $P < 0.05$.

Table 3. Effects of Halothane and Sevoflurane on Nitroglycerin Induced Tension Changes in Rabbit Aortic Rings

	Nitroglycerin(M)			
	10^{-9}	10^{-8}	10^{-7}	10^{-6}
Control				
Endo + (5)	96.0 ± 1.9	67.8 ± 2.3*	18.8 ± 3.3*	8.8 ± 1.5*
Endo - (5)	99.5 ± 0.5	70.1 ± 1.8*	17.4 ± 2.9*	7.8 ± 1.5*
2% Halothane				
Endo + (6)	99.5 ± 0.8	67.2 ± 10.9*	22.3 ± 12.4*	10.7 ± 8.7*
Endo - (6)	99.8 ± 0.5	69.0 ± 10.1*	21.4 ± 9.8*	10.3 ± 7.8*
4% Sevoflurane				
Endo + (8)	95.2 ± 4.5	63.1 ± 12.0*	17.6 ± 11.1*	3.6 ± 10.6*
Endo - (6)	97.1 ± 3.7	71.0 ± 11.5*	20.7 ± 15.3*	7.4 ± 14.2

All the values are percentile changes of norepinephrine 10^{-7} M induced tension and represent Mean ± SEM. () represents number of measurements. Endo+ and - represent intact and denuded endothelium, respectively. *: vs control value(100%) of 10^{-7} M NE induced tension by repeated measured oneway ANOVA, $p < 0.05$. No significant difference among groups at corresponding concentration of nitroglycerin, $P > 0.05$.

2) Halothane 2 vol% 및 sevoflurane 4 vol%가 미리 투여된 상태에서 NE 10^{-7} M로 수축시킨 후 Ach(10^{-8} - 10^{-6} M)에 의한 농도-장력의 변화에 미치는 영향

흡입마취제를 미리 투여하지 않은 대조군에서

NE(10^{-7} M) 수축후 Ach(10^{-8} - 10^{-6} M)에 의한 장력 변화는 내피세포가 존재하는 혈관에서는 농도에 비례하여 이완하는 양상을 보였으며 내피세포가 제거된 혈관에서는 장력의 변화가 없었다.

그러나 내피세포가 존재하는 혈관에서 halothane 2 vol% 와 sevoflurane 4 vol%는 Ach(10^{-8} - 10^{-6} M)에 의하

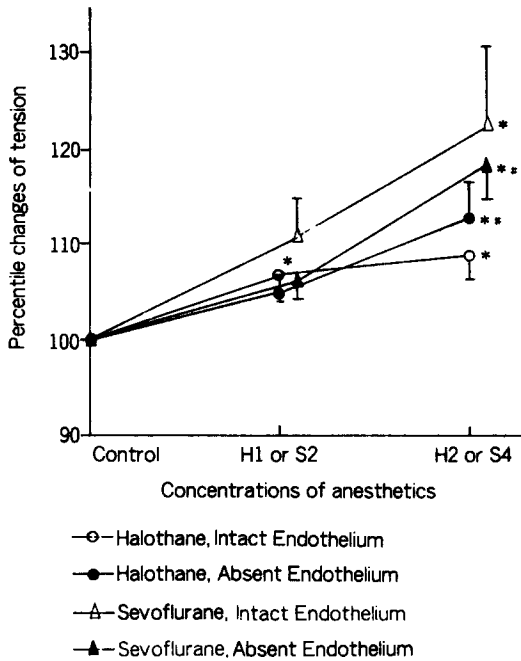


Fig. 4. Percentile changes of tension in 10^{-7} M NE pre-contracted rabbit aortic rings during the administration of halothane or sevoflurane. H1, 2 and S2, 4 represent halothane 1%, 2%, and sevoflurane 2% and 4%, respectively. Tension developments due to NE of the legends in series averaged 2.52 ± 0.27 g, 2.84 ± 0.40 g, 2.66 ± 0.28 g, and 2.79 ± 0.43 g, respectively. Data are plotted as the mean \pm SEM. See table 1. for detailed statistical comparison.

여 농도에 비례해서 이완하는 양상을 보였으나, 대조군과 비교하여 Ach에 의한 이완 정도를 억제하였으며 두마취제간의 차이는 보이지 않았다. 내피세포가 제거된 혈관에서는 두마취제 모두 장력의 변화가 없었다(Table 2 와 Fig. 2, 5).

3) Halothane 2 vol% 및 sevoflurane 4 vol%가 미리 투여된 상태에서 NE 10^{-7} M로 수축시킨 후 NTG(10^{-9} - 10^{-6} M)에 의한 농도-장력의 변화에 미치는 영향

대조군과 halothane 2% 및 sevoflurane 4%이 미리 투여된 실험군 모두 내피세포 존재 유무에 관계없이 같은 정도로 NTG의 농도에 비례하여 이완하였

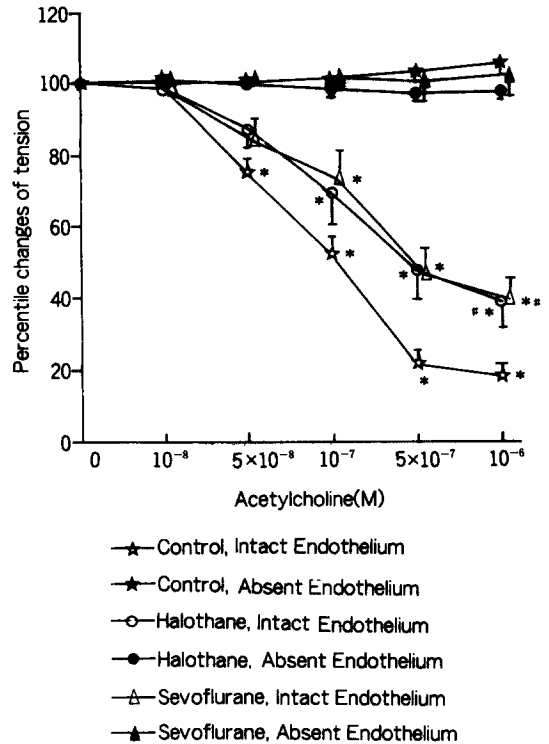


Fig. 5. Effect of halothane 2% or sevoflurane 4% on Ach-induced relaxation of 10^{-7} M NE-contracted rabbit aortic rings. Tension developments due to NE of the legends in series averaged 2.75 ± 0.11 g, 2.28 ± 0.19 g, 3.98 ± 0.40 g, and 3.91 ± 0.36 g, 2.99 ± 0.43 g, and 3.04 ± 0.24 g, respectively. Data are plotted as the mean \pm SEM. See table 2. for detailed statistical comparison.

으며, 내피유무, 대조군과 실험군에 따라 장력 변화의 정도는 차이가 나지 않았다(Table 3 와 Fig. 3, 6).

고 찰

일반적으로 흡입마취제는 심혈관계에 억제작용이 있는 것으로 알려져 왔다¹³⁾. 1962년 Price와 Price¹⁴⁾는 halothane의 작용은 혈관 평활근의 adrenergic 수용체에 주로 작용한다고 보고하였으며, 혈관 평활근에서의 norepinephrine에 의한 반응은 halothane에 의해 억제되지만 NE와 halothane의 서로 상반된 길항작용은 고전적인 약물동력학적으로 설명이 어렵다고 하였다¹⁵⁾. 1987년 Larach 등¹⁶⁾은 halothane이 혈관 평활

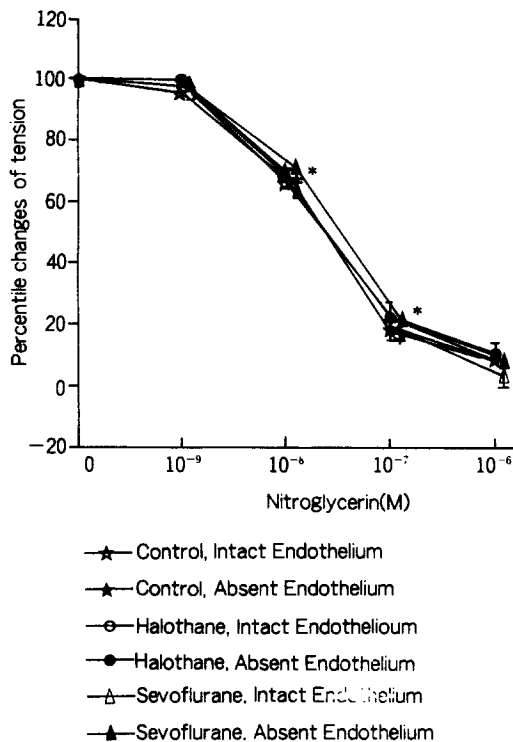


Fig. 6. Effect of halothane 2% or sevoflurane 4% on NTG-induced relaxation of 10^{-7} M NE-contracted rabbit aortic rings. Tension developments due to NE of the legends in series averaged 3.69 ± 0.28 g, 3.34 ± 0.18 g, 2.96 ± 0.3 g, and 3.20 ± 0.46 g, 3.19 ± 0.56 g, and 4.05 ± 0.43 g, respectively. Data are plotted as the mean \pm SEM. See table 3. for detailed statistical comparison.

근내에 존재하는 $\alpha 1$ 및 $\alpha 2$ adrenergic 수용체에 미치는 작용을 관찰한 바 halothane은 세포의 Ca^{++} 이 혈관 평활근세포내로의 유입에 의한 흥분-수축 고리(coupling)반응에 관여하는 $\alpha 2$ 수용체의 작용은 억제시키지만 세포내 Ca^{++} 유리에 관여하는 $\alpha 1$ 수용체에 대한 작용에는 영향을 미치지 않음을 관찰하였다. 한편 근래에 개발된 sevoflurane은 halothane이나 isoflurane에 비해 심혈관계 억제작용이 적거나^{2,3)}, 판상동맥의 저항을 낮추어 판상동맥의 혈류를 증가시키며 그정도는 isoflurane과 비슷한 것으로 알려져 있다¹⁷⁾. 그러나 혈관내피세포에서 유리되는 endothelium-derived relaxing factor(EDRF)가 혈관 이완에 중요한 역할을 한다는 사실⁶⁾이 밝혀진 후 halothane은

교감신경 말단¹⁸⁾이나 골격근¹⁹⁾에서 acetylcholine의 muscarinic 작용을 억제할 뿐 아니라 개와 토끼의 혈관²⁰⁾에서 acetylcholine 뿐 아니라 muscarine 수용체에 작용하지 않는 bradykinin에 의한 이완작용은 억제하지만 nitroglycerin의 이완작용은 억제하지 않기 때문에 halothane의 작용부위는 EDRF가 생성되는 부위나 혈관 평활근내에서의 c-GMP의 생성에 관여하는 것으로 생각하였다. 그러나 내피세포에서는 혈관수축물질의 대사는 물론 prostaglandin, EDRF, hyperpolarizing factor와 같은 혈관이완물질 뿐 아니라 endothelin과 같은 혈관수축물질도 유리하는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 따라서 흡입마취제가 내피세포에 미치는 작용은 더욱 다양한 기전으로 영향을 미칠 것으로 생각된다. Stone과 Johns²²⁾는 쥐의 대동맥에서 흡입마취제의 용량에 따라 저농도에서는 수축이 유발되고 고농도에서는 이완이 초래되지만, 이때 저농도에서의 수축은 내피세포가 존재하는 혈관에서만 나타나고 indomethacin에 의해 수축이 더욱 증강되므로 내피세포에 의한 작용으로 생각하고 prostaglandin 합성에도 관여할 것이라고 하였다. 본 연구에서는 halothane 2%와 sevoflurane 4%는 내피가 존재하는 혈관에서 acetylcholine에 의한 이완을 억제하였고 그정도도 비슷하였으며 두 마취제 모두 nitroglycerin에 의한 이완작용은 억제하지 않았을 뿐 아니라 내피 존재와 무관하였다. 따라서 halothane과 sevoflurane은 모두 같은 정도의 내피세포에 의한 이완을 억제하는 것으로 생각되나, 본 연구에서는 수용체 비의존적(receptor independent), 내피세포 의존적(endothelium dependent) 혈관 이완제인 calcium inophore A23187이나 ionomycin에 의한 혈관 장력에 미치는 작용은 규명할 수 없었다. 혈관 평활근과 혈관 내피세포에서의 과분극(hyperpolarization)은 각기 다른 기전으로 작용하는데 즉, 혈관 평활근이 과분극되면 Ca^{++} 유입이 억제되어 혈관 이완작용이 나타나고 혈관 내피세포가 과분극되면 Ca^{++} 유입이 증가되어 세포내 Ca^{++} 이 증가하여 EDRF 합성과 유리가 증가하여 혈관 평활근이 이완된다. 그러나 halothane은 심근세포²³⁾와 혈관 평활근²⁴⁾에서 Ca^{++} 전위작동통로(voltage operated channel, VOC)의 약한 길항작용이 있음이 밝혀졌지만 혈관 내피세포에는 VOC가 존재하지 않으므로²⁵⁾ 내피세포에서의 수용체작동통로(receptor oper-

ated channel, ROC)에 작용하여 Ca^{++} 유입을 방해할 수 있을 것으로 생각된다. 그리고 각 흡입마취제의 혈관 이완정도는 Uggeri²⁰⁾에 의하면 isoflurane이 halothane 이나 enflurane 보다 이완억제작용이 더 많았다고 한데 반해 본 연구에서는 halothane과 sevoflurane은 차이가 나지 않았으며 halothane과 sevoflurane은 내피가 존재하거나 제거된 토끼 대동맥환 모두에서 NE으로 미리 수축시킨 상태에서 농도에 비례하여 수축됨을 관찰할 수 있었다. 또한 통계적인 차이는 나타나지 않았지만 halothane은 저농도에서는 내피가 존재하는 혈관을, 고농도에서는 내피가 제거된 혈관을 더 수축시켰으나, sevoflurane은 저농도와 고농도 모두 내피세포가 존재하는 혈관이 더욱 수축되는 것을 관찰하였다. 이는 흡입마취제가 내피세포에 미치는 작용외에도 혈관 평활근에 작용하여 수축작용을 하는 것을 생각할 수 있으나 일반적으로 흡입마취제가 혈관을 이완시킨다는 사실과는 상반되었다. 이런 반응의 차이는 생체반응과 혈관 절편에서의 반응이 다르게 나타날 수 있고 실험 조건에 따라서도 대상동물, 혈관종류, 혈관 수축제의 종류 및 용량, 마취제 농도등에 따라 차이가 날 수 있는데 조 등²⁷⁾은 50 mM KCl로 미리 수축시킨 쥐의 흉부 대동맥에서 halothane, enflurane 및 isoflurane은 모두 내피세포의 유무에 관계없이 이완반응을 보였다고 하여 본 연구와 상반된 결과를 보였다. 김 등¹⁰⁾은 쥐의 대동맥에서 sevoflurane은 이완반응을 보였다고 하였지만 이때는 KCl로 수축을 시켜 time control은 장력이 증가하였다고 하였고, 또한 다른 보고에서는 내피세포가 존재 또는 제거된 토끼의 대동맥을 phenylephrine으로 수축시킨 후 2.5 % halothane은 처음 10분에는 10%의 수축을 시키나 30분까지 점차 서서히 이완하였다고²⁸⁾ 하였다. 그러나 본 연구에서는 NE으로 수축시킨 후 time control은 한시간 후 약간의 이완 혹은 수축을 보였기에 통계적 처리에 있어서 대조치와만 비교를 하고 time control에 대한 보정은 하지 않았을 뿐 아니라, 10-15분간 흡입마취제를 투여하였기에 수축과 이완의 이상(biphasic) 현상은 관찰하지 못하였다. 혈관 평활근 수축에 필요한 Ca^{++} 증가는 세포막을 통한 Ca^{++} 유입과 세포내 근소포체에 저장되어 있던 Ca^{++} 의 유리에 의해 이루어 진다²⁹⁾. Halothane은 골격근³⁰⁾과 토

끼의 대동맥절편¹¹⁾에서 근소포체로부터의 Ca^{++} 유리를 증가시켜 수축이 된다는 사실이 관찰되었고 김 등¹⁰⁾은 sevoflurane도 쥐의 대동맥에서 세포내의 근소포체로부터 Ca^{++} 의 유리를 촉진시킴으로써 일어난 것이라고 생각하였다. 이런 현상은 Su 등³¹⁾에 의하면 enflurane에서도 관찰되었는데 30nM의 NE으로 수축시 토끼의 고동맥에서는 수축을 보였고 대동맥에서는 수축을 보이지 않았기에 enflurane은 근소포체로부터의 Ca^{++} 유리 뿐 아니라 세포막으로부터의 유입 억제작용도 있다고 하였다. 그러나 혈관크기에 따른 다양한 흡입마취제의 반응은 대동맥에서는 근소포체가 상대적으로 풍부하게 존재하여 혈관장력이 근소포체로부터의 Ca^{++} 유리에 의존하게 되고 구경이 적은 저항 혈관에서는 근소포체의 양이 적어서 세포막으로부터의 Ca^{++} 유입에 의존하게 된다고 하여 혈관크기에 따른 반응의 차이도 날 수 있음을 시사하였다³²⁾. 본 연구에서 NE 10^{-7} M의 농도에서 대동맥에서도 수축을 관찰할 수 있었던 것은 Su³¹⁾와 비교하여 NE의 농도차이에 의해 반응양상이 달리 나타났을 것으로 생각할 수 있었고 halothane과 sevoflurane은 혈관 평활근에 있어서 수축반응을 관찰할 수 있었다. 또한 두 마취제는 고농도에서 내피유무에 따라 약간 수축정도의 차이가 난 것은 근소포체로부터의 Ca^{++} 유리 정도나 직접 혈관 평활근내의 수축단백질에 대한 작용의 정도가 다르게 나타날 수 있을 것으로 생각되나 이에 대한 후속적 연구가 있어야 할 것이다.

결 론

토끼의 흉부대동맥환에서 norepinephrine 10^{-7} M으로 미리 수축시킨후 halothane(1, 2 vol%)과 sevoflurane(2, 4 vol%)은 내피 유무에 관계없이 흡입마취제의 농도에 비례하여 수축반응을 보였으며 수축정도는 두 마취제간의 차이는 보이지 않았으나 저농도에서는 두 마취제 모두 내피세포가 존재하는 혈관에서 수축이 더 되었으나 고농도의 halothane은 내피가 제거된 혈관에서 수축이 더 되었다. 또한 2 vol%의 halothane과 4 vol%의 sevoflurane이 미리 전처치된 혈관에서 acetylcholine(10^{-8} - 10^{-6} M)에 의한 이완반응은 억제되었으나 nitroglycerin(10^{-9} - 10^{-6} M)에 의한 이

완반응에는 아무런 영향이 미치지 않음을 관찰하였다. 따라서 halothane과 sevoflurane은 토끼의 대동맥 환에서 내피세포에 의존하는 이완반응을 억제하지만 한편으로 혈관평활근내의 Ca^{++} 을 증가시키는 작용을 하는 것으로 생각되었으나 보다 더 정확한 기전의 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Vatner SF, Smith NT. Effects of halothane on left ventricular function and distribution of regional blood flow in dogs and primates. *Circ Res* 1974; 34: 155-67.
- 2) Lerman J, Oyston JP, Gallagher TM, Miyasaka K, Volgyesi GA, Burrows FA. The minimum alveolar concentration(MAC) and hemodynamic effects of halothane, isoflurane, and sevoflurane in newborn swine. *Anesthesiology* 1990; 73: 717-21.
- 3) Kazama T, Ikeda K. The comparative cardiovascular effects and induction time of sevoflurane with isoflurane and halothane in dogs. *Anesthesiology* 1985; 63: A17.
- 4) Kasuda H, Akazawa S, Shimizu R. The echocardiographic assessment of left ventricular performance during sevoflurane and halothane anesthesia. *J Anesth* 1990; 60: 186-91.
- 5) Crawford MW, Lerman J, Saldivia V, Carmichael FJ. Hemodynamic and organ blood flow responses to halothane and sevoflurane anesthesia during spontaneous ventilation. *Anesth Analg* 1992; 75: 1000-6.
- 6) Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53: 555-73.
- 7) Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacological and chemical properties that are identical to those for nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61: 866-79.
- 8) Kaisei L, Sparks HV Jr. Mediation of flow-dependent arterial dilation by endothelial cells. *Circ Shock* 1986; 18: 109-14.
- 9) Rapoport RM, Murad F. Agonist-induced endothelium dependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through GMP. *Circ Res* 1983; 52: 352-7.
- 10) 김원옥, 민경태, 김혜금, 정재원, 김종래. 토끼의 혈관 절편 세포내에서 Sevoflurane의 작용기전. *대한마취과학회지* 1994; 27: 521-6.
- 11) Su JY, Zhang CC. Intracellular mechanisms of halothane's effect on isolated aortic strips of the rabbit. *Anesthesiology* 1989; 71: 409-17.
- 12) Furchgott R, Zawadzki D. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
- 13) Longnecker DE, Harris PD. Microcirculatory actions of general anesthetics. *Fed Proc* 1980; 39: 1580-3.
- 14) Price ML, Price HL. Effects of general anesthetics on contractile responses in rabbit aortic strips. *Anesthesiology* 1962; 23: 16-20.
- 15) Clark SC, Mac Cannell KL. Vascular responses to anesthetic agents. *Can Anaesth Soc J* 1975; 22: 20-3.
- 16) Larach DR, Schuler HG, Derr JA, Larach MG, Hensley Jr FA, Zelis R. Halothane selectively attenuates $\alpha 2$ -adrenoceptor mediated vasoconstriction, in vivo and in vitro. *Anesthesiology* 1987; 66: 781-91.
- 17) Bernard JH, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effect of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology* 1990; 72: 659-62.
- 18) Lunn JJ, Rorie DK. Halothane-induced changes in the release and disposition of norepinephrine at adrenergic nerve endings in dog saphenous vein. *Anesthesiology* 1984; 61: 377-84.
- 19) Leichter J, Gruener R. Halothane shortens acetylcholine receptor channel kinetics without affecting conductance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2929-33.
- 20) Muldoon SM, Hart JL, Bowen KA, Freas W. Attenuation of endothelium-mediated vasodilation by halothane. *Anesthesiology* 1988; 68: 31-7.
- 21) Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Mechanisms of disease: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Eng J Med* 1990; 323: 27-36.
- 22) Stone DJ, John RA. Endothelium-dependent effects of halothane, enflurane, and isoflurane on isolated rat aortic vascular rings. *Anesthesiology* 1989; 71: 126-32.
- 23) Lynch III C, Vogel S, Sperelakis N. Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 1981; 55: 360-8.
- 24) Blaise G, Hughes J, Sill JC, Buluran J, Caille G. Attenuation of contraction of isolated canine coronary arteries by enflurane and halothane. *Can J Anaesth* 1990; 38: 111-5.
- 25) Jayakody RL, Kappagod G, Renaratn MP, Sreehara N. Absence of effect of calcium antagonists on endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Br J*

- Pharmacol 1987; 91: 155-64.
- 26) Uggeri MJ, Proctor GJ, Johns RA. Halothane, enflurane, and isoflurane attenuate both receptor- and non-receptor-mediated EDRF production in the rat aorta. *Anesthesiology* 1992; 76: 1012-7.
- 27) 조영호, 백운이, 홍정길, 박진용, 김병권. 휘발성 마취제가 흰 쥐 흉부대동맥 평활근에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1994; 27: 1229-36.
- 28) Black TJJ, Wheeler DM. Mechanisms of anesthetic action in skeletal, cardiac, and smooth muscle; *Advances in experimental medicine and biology*. Vol 301, Plenum Press: New York. 1991; 229-35.
- 29) Missiaen L, De Smedt H, Droogmans G, Himpens B, Casteels R. Calcium ion homeostasis in smooth muscles. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 191-231.
- 30) Su JY, Bell JG. Intracellular mechanism of action of isoflurane and halothane on striated muscle of the rabbit. *Anesth Analg* 1986; 65: 457-62.
- 31) Su JY, Chang YI, Tang LJ. Mechanisms of action of enflurane on vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 1994; 81: 700-9.
- 32) Somlyo AP. Excitation-contraction coupling and ultrastructure of smooth muscle. *Circ Res* 1985; 57: 497-507.
-